

自噬在阿尔茨海默病中的作用机制及治疗前景

刘敏 马建芳 汤荟冬

【摘要】 自噬作为细胞内一种清除非必需或异常物质的基本代谢途径,在阿尔茨海默病的发病过程中扮演重要角色。自噬过程中可产生 β -淀粉样蛋白,同时自噬溶酶体系统也直接参与 $A\beta$ 和tau蛋白清除机制。溶酶体功能障碍和自噬囊泡大量聚集导致 $A\beta$ 和tau蛋白聚集,可能是阿尔茨海默病的病因之一。基于此,恢复受损的自噬溶酶体功能在阿尔茨海默病治疗中具有重要潜在价值。本文就自噬途径如何介导阿尔茨海默病的发病及其药物治疗前景作一概述。

【关键词】 阿尔茨海默病; 自噬; 淀粉样 β 蛋白; tau蛋白质类; 综述

The role of autophagy in Alzheimer's disease and its potential for therapy

LIU Min, MA Jian-fang, TANG Hui-dong

Department of Neurology and Institute of Neurology, Ruijin Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200025, China

Corresponding author: TANG Hui-dong (Email: tanghuidong@medmail.com.cn)

【Abstract】 Autophagy, the basic intracellular mechanism for catabolic and continuous clearance of unnecessary or dysfunctional components, occupies a crucial role in Alzheimer's disease (AD). Multiple studies both *in vitro* and *in vivo* have demonstrated that amyloid- β protein ($A\beta$) can be generated during autophagy, while lysosomal system is also directly implicated in the elimination of $A\beta$ and tau protein. Pathophysiologically, both in AD models and AD patients, lysosomal dysfunction and autophagic vacuoles accumulation provide direct and objective evidence of impaired dynamic process of autophagy, which leads to the aggregation of $A\beta$ and tau and thus contributes to the pathogenesis of AD. Accumulating studies *in vivo* have shown promising therapies targeting autophagic process, as activating autophagy may be beneficial to the early stages of AD and restoring lysosomal proteolysis may be favorable for the late stages of AD. This review mainly discusses the mechanism of autophagy-induced AD and the promising autophagy-related treatments for AD.

【Key words】 Alzheimer disease; Autophagy; Amyloid beta-protein; tau proteins; Review

This study was supported by Program of National Natural Science Fund for Young Scientists (No. 81200979).

阿尔茨海默病是临床常见的老年期神经变性疾病,分为两种类型,即家族性和散发性阿尔茨海默病。迄今为止,有3种基因突变与家族性阿尔茨海默病有关,即 β -淀粉样前体蛋白(*APP*)、早老素1(*PS-1*)和早老素2(*PS-2*)。约99%的患者为散发性,虽然关于其确切发病机制至今尚未明确,但已有的研究显示,载脂蛋白E(*ApoE*)等位基因型与其

发病显著相关^[1]。阿尔茨海默病的主要病理表现为:细胞内外 β -淀粉样蛋白($A\beta$)沉积和胞内tau蛋白过磷酸化引起神经原纤维缠结(NFTs)。自噬是细胞内非必需或异常物质降解的重要代谢途径,包括大自噬(macroautophagy)、小自噬(microautophagy)和分子伴侣介导的自噬(CMA)3种类型。由于大自噬是自噬的主要途径,故本文所述的自噬均仅指大自噬。自噬途径起始于“杯口”状双层脂质膜,随后延长并融合形成自噬体(autophagosome),最终与溶酶体融合形成自噬溶酶体(autolysosomes),分解代谢自噬体内包裹的小分子物质,最终释放至胞质参与物质代谢。哺乳动物完整的自噬过程分为起始、延伸、成熟和降解4项主

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2014.05.015

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81200979)

作者单位:200025 上海交通大学医学院附属瑞金医院神经科
上海交通大学医学院神经病学研究所

通讯作者:汤荟冬(Email: tanghuidong@medmail.com.cn)

要步骤。笔者主要概述自噬的基本机制、自噬途径如何介导阿尔茨海默病、自噬在家族性和散发性阿尔茨海默病病理学过程中的作用,以及围绕自噬途径探讨阿尔茨海默病治疗的可能前景。

一、自噬机制

约有 30 余种自噬相关基因(ATG)参与自噬相关过程的调控。这些基因最早发现于酵母中,随后在更高等的真核生物和人类也发现其同源基因,表明自噬从酵母到人类进化过程中高度保守的特点。

1. 自噬起始和延伸过程 在自噬起始阶段,自噬相关脂质膜形成“杯口”状吞噬泡并延长。尽管自噬过程十分复杂,迄今尚未被完全阐明,但已知有多种包含自噬相关基因的蛋白质复合物参与自噬的启动和延伸。在营养丰富条件下,哺乳动物雷帕霉素靶蛋白复合体 1(mTORC1)与 ULK1-ATG13-FIP200 复合物相互作用,磷酸化 ULK1 和 ATG13 蛋白,从而抑制自噬体形成。相反,在饥饿条件下,mTORC1 受到抑制,使 ULK1 激酶复合物去磷酸化并从胞质移至内质网,激活自噬途径。ULK1 激酶复合物被激活后,招募磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)复合物至内质网。自噬的起始和延伸过程受两种特殊蛋白耦联系统介导:第一阶段,ATG12 到 ATG5 蛋白耦联;第二阶段,微管相关蛋白 1 轻链 3-I (MAP1LC3-I)蛋白与磷脂酰乙醇胺结合形成 MAP1LC3-II 蛋白。后者位于自噬体膜之表面,自噬体与溶酶体融合后,该蛋白仍与膜结合,因此是自噬的标志分子。

2. 自噬成熟过程 自噬体的成熟过程受 MAP1LC3、Beclin-1、溶酶体相关膜蛋白 1 和 2 (LAMP-1 和 2)及早老素 1 等调控。自噬体还可先与核内体融合,再与溶酶体融合,形成自噬溶酶体^[2]。此外,可溶性 N-乙基马来酰亚胺敏感因子连接物复合物(SNARE)在自噬体和溶酶体融合过程中起关键作用^[3]。

3. 自噬降解过程 自噬体和溶酶体融合形成自噬溶酶体后,自噬体内容物受溶酶体内多种水解酶如蛋白酶、酯酶、核酸酶和糖苷水解酶的分解。之后,经过一系列的催化分解代谢最终形成小分子物质,如氨基酸、酯类、核苷和糖类,最终释放至胞质中参与物质代谢。

二、 β -淀粉样蛋白和 tau 蛋白与自噬

APP 分解代谢和 A β 生成的一系列连续过程均与阿尔茨海默病密切相关,而自噬在其中扮演重要

角色^[4]。Yu 等^[5]首次发现,自噬体可产生 A β ,自噬囊泡中富集 A β 、APP 羧基末端(C 末端)片段 β -CTF 和早老素依赖性 γ -分泌酶。在不同细胞系中,抑制细胞自噬作用可减少 A β_{40} 和 A β_{42} 分泌,相反,诱导细胞自噬则增加 A β_{40} 和 A β_{42} 分泌。另一方面,自噬亦是一种清除 A β 的代谢途径。A β 降解受多种蛋白酶介导,例如溶酶体组织蛋白酶 B(CSTB)可介导 A β ,特别是易聚集的 A β_{1-42} 降解。对阿尔茨海默病转基因模型观察显示,组织蛋白酶 B 缺失可引起小鼠脑组织 A β_{1-42} 水平升高、A β 斑块过度沉积,而过表达 CSTB 基因则产生相反作用^[6]。同样,敲除 CSTB 基因以加强组织蛋白酶 B 活性,可显著降低 TgCRND8 转基因鼠脑组织中总 A β 和 A β_{42} 表达水平^[7]。

由于自噬既参与 A β 生成又参与 A β 清除,其在阿尔茨海默病发病机制中的双重作用存在颇多争议。因此,权衡自噬在 A β 生成和清除之间的作用至关重要。在正常状态下,神经元自噬十分活跃且呈高效性,新形成的自噬体与溶酶体迅速融合并降解自噬溶酶体内的物质^[8]。基础自噬水平是通过连续清除细胞内异常物质、防止异常物质聚集而实现的,而病理性自噬途径是多种神经变性疾病的重要发病机制^[9]。越来越多的细胞学和动物实验证实,诱导自噬可减少 A β 聚集。例如,Tian 等^[10]发现,ATG5 基因敲除或 BECN1 和 ULK1 基因沉默细胞 A β 和 β -CTF 水平显著升高。总之,在生理条件下,APP 可在自噬体中剪切生成 A β 并随后被自噬溶酶体迅速清除,以防止 A β 聚集,上调自噬水平可能有利于阿尔茨海默病的预防和治疗。

tau 蛋白过磷酸化形成的神经原纤维缠结是阿尔茨海默病的又一病理学特点。越来越多的证据表明,A β 是通过异常磷酸化 tau 蛋白而介导阿尔茨海默病的发病^[11]。有研究显示,tau 蛋白可被蛋白酶体代谢^[12]。然而,原代神经元中显示的内源性 tau 蛋白不能被蛋白酶体所降解^[13]。目前的研究更关注自噬在降解 tau 蛋白过程中的作用。例如,在 tau 蛋白异常聚集的神经元模型中上调自噬水平可减少 tau 蛋白聚集并降低其细胞毒性^[14-15]。

三、阿尔茨海默病与自噬

大量证据表明,无论是阿尔茨海默病动物模型还是阿尔茨海默病患者其脑组织自噬功能均存在障碍。动物实验结果显示,8 周龄 PS-1/APP 转基因小鼠神经元树突自噬囊泡数目较年龄相匹配的正常小鼠高 5 倍,而 9 月龄小鼠则至少高 23 倍^[5]。同

时,也在阿尔茨海默病患者脑组织中观察到不成熟的自噬囊泡聚集^[16]。

1. 家族性阿尔茨海默病与自噬 *PS-1* 基因突变是家族性阿尔茨海默病的常见病因。Nixon 等^[16]发现,阿尔茨海默病患者脑组织中存在不成熟的自噬囊泡,提示自噬体和溶酶体融合存在障碍。该课题组近期研究显示,早老素-1 是溶酶体酸化和自噬降解过程中的关键成分^[17],从而可以解释 *PS-1* 基因突变为何导致家族性阿尔茨海默病。同时,糖原合成酶激酶 3 β (GSK-3 β)异常激活亦是阿尔茨海默病的病因,通过与早老素 1 相似的机制干扰溶酶体的正常酸化功能^[18]。除 *PS-1* 和 *PS-2* 基因突变外,*APP* 基因突变也是家族性阿尔茨海默病的重要危险因素。对 *TgCRND8* 转基因小鼠的观察显示,自噬溶酶体病理聚集程度接近 *PS/APP* 转基因小鼠^[19],表明早发型阿尔茨海默病 *APP* 相关基因突变即可导致自噬溶酶体功能损害。目前关于早发型阿尔茨海默病 *APP* 相关基因突变如何导致自噬受损和引起家族性阿尔茨海默病的机制尚未阐明。

2. 散发性阿尔茨海默病与自噬 虽然散发性阿尔茨海默病的发病机制尚不十分清楚,但目前认为遗传因素和环境因素共同介导其发病。目前发现,*ApoE ϵ 4* 等位基因作为散发性阿尔茨海默病的独立危险因素,可导致自噬溶酶体功能损害。对阿尔茨海默病动物模型的研究显示,过表达 *ApoE ϵ 4* 的小鼠,其溶酶体 $A\beta_{1-42}$ 表达水平升高,导致海马神经元发生退行性变^[19]。而且,*ApoE ϵ 4* 还可协同 $A\beta_{1-42}$ 增加神经元溶酶体的合成,破坏溶酶体膜正常功能,进而将溶酶体内的各种蛋白酶释放至胞质,加速神经元退行性变^[20]。总之,基因易感因素与 $A\beta$ 共同作用,介导自噬溶酶体功能损害,进一步加剧 $A\beta$ 和 tau 蛋白聚集,产生细胞毒性作用。

阿尔茨海默病发病过程中自噬水平是上调抑或下调尚存争议。有研究发现,在正常老龄化人群中,脑组织自噬在翻译水平下调,相反,阿尔茨海默病患者自噬水平上调^[21]。但是,阿尔茨海默病早期受损脑组织中 Beclin-1 蛋白表达水平下调^[22]。另有研究显示,阿尔茨海默病患者颞叶内侧皮质神经元 mTOR 信号转导通路上调^[23],提示阿尔茨海默病早期自噬水平可能是下调的。

四、治疗前景

经研究证实,恢复自噬溶酶体正常功能可能有助于阿尔茨海默病,特别是家族性阿尔茨海默病的

治疗。迄今为止,已有多种化学物质被证实有助于恢复自噬溶酶体的正常功能^[18,24-25]。例如,PADK 作为一种溶酶体调节剂,可以升高组织蛋白酶 B 水平及其活性,减少阿尔茨海默病小鼠脑组织中的 $A\beta$ 沉积^[24]; L803-mts 可以抑制糖原合成酶激酶 3 β 活性,恢复溶酶体正常功能,减少阿尔茨海默病小鼠脑组织 $A\beta$ 沉积,从而改善认知功能^[18]。多项研究业已证实,长期应用自噬诱导剂如雷帕霉素可以改善阿尔茨海默病动物模型的病理和行为学表现^[26-27]。例如,*APP/PS-1/tau* 三转基因(3xTg)阿尔茨海默病模型小鼠自出生至 2 月龄时持续予以雷帕霉素可显著减少 $A\beta$ 斑块的沉积和神经原纤维缠结,改善认知功能,但对 15 月龄的同种小鼠则未获得同样的治疗效果^[27]。提示对已经出现病理表现和认知损害的动物,诱导自噬疗效欠佳。针对 mTOR 信号转导通路,另一种已用于临床的抗组胺药物 Latrepirdine (Dimebon) 也显示出一定疗效,通过促进自噬减少模型小鼠脑组织 $A\beta$ 沉积、改善学习记忆能力^[28]。俄罗斯的一项临床试验结果显示,该药可显著改善轻至中度阿尔茨海默病患者之认知功能和行为能力^[29];但来自美国的 III 期临床试验却未能重复其结果^[30]。上述研究表明促自噬药物可以作为阿尔茨海默病的预防和早期干预药物,但对晚期患者则无明显效果。然而,mTOR 信号转导通路是重要的物质代谢通路,若长期受到抑制可能存在潜在的毒性作用,且在自噬溶酶体功能受损的情况下其促自噬作用可加速 $A\beta$ 和 tau 蛋白聚集,进而加重认知损害程度。

传统中药对阿尔茨海默病也具有潜在的应用价值,姜黄素可以通过阻止 APP 成熟以降低 $A\beta$ 表达水平^[31],同时下调 mTOR/p70S6K 信号转导通路,通过促进自噬达到治疗阿尔茨海默病的目的。最新研究表明,牛蒡子提取物牛蒡子苷元既可减少 $A\beta$ 生成又可通过促进自噬而增加 $A\beta$ 清除^[32]。

多项动物实验和临床试验表明,有氧运动是阿尔茨海默病的保护因素,能够延缓病情进展^[33-34]。运动可以促进自噬作用,从而上调小鼠大脑皮质自噬水平^[35]。然而,锻炼是否通过上调自噬水平而延缓阿尔茨海默病进展,尚待进一步研究。

总之,自噬参与了阿尔茨海默病发病,是未来的重要治疗靶点之一。更多针对自噬途径的药物可通过高通量药物筛选途径得以发现,尚待进一步的动物实验和临床试验评价其疗效。

五、小结

自噬不仅参与了 A β 的生成和清除过程,而且直接或间接参与 tau 蛋白之代谢过程。阿尔茨海默病动物模型和阿尔茨海默病患者自噬溶酶体功能损害十分普遍,提示恢复自噬溶酶体正常功能是阿尔茨海默病的潜在治疗途径。虽然已有大量研究揭示自噬与阿尔茨海默病之间的关系,但这一研究领域仍有许多空白亟待填补。以往研究主要围绕神经元,而忽略了其他神经细胞的作用,如神经胶质细胞也可能参与 A β ,尤其是细胞外 A β 的自噬清除。诱导自噬或恢复受损的自噬溶酶体功能的治疗方法,已使阿尔茨海默病动物模型获益。以往主要针对 A β 免疫治疗^[36],但 2012 年两种针对 A β 的单克隆抗体新药 Bapineuzumab 和 Solanezumab^[37],以及近期针对 γ -分泌酶的小分子抑制剂 Semagacestat III 期临床试验均宣告失败^[29]。目前,国际阿尔茨海默病治疗研究转向发病前预防,可以预见,针对自噬途径靶向治疗阿尔茨海默病的前景令人期待。

参 考 文 献

- [1] Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 1993, 261: 921-923.
- [2] Kang R, Zeh HJ, Lotze MT, Tang D. The Beclin 1 network regulates autophagy and apoptosis. *Cell Death Differ*, 2011, 18: 571-580.
- [3] Luzio JP, Pryor PR, Bright NA. Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2007, 8:622-632.
- [4] Fan CN, Tang HD, Chen SD. Advances in the study on pathopoiesis of amyloid β - protein precursor degradation products in Alzheimer's disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:253-256.[樊彩妮, 汤荟冬, 陈生弟. β -淀粉样蛋白前体降解产物对阿尔茨海默病致病作用的研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:253-256.]
- [5] Yu WH, Cuervo AM, Kumar A, Peterhoff CM, Schmidt SD, Lee JH, Mohan PS, Mercken M, Farmery MR, Tjernberg LO, Jiang Y, Duff K, Uchiyama Y, Näslund J, Mathews PM, Cataldo AM, Nixon RA. Macroautophagy: a novel beta - amyloid peptide - generating pathway activated in Alzheimer's disease. *J Cell Biol*, 2005, 171:87-98.
- [6] Mueller-Stenner S, Zhou Y, Arai H, Roberson ED, Sun B, Chen J, Wang X, Yu G, Esposito L, Mucke L, Gan L. Anti-amyloidogenic and neuroprotective functions of cathepsin B: implications for Alzheimer's disease. *Neuron*, 2006, 51:703-714.
- [7] Yang DS, Stavrides P, Mohan PS, Kaushik S, Kumar A, Ohno M, Schmidt SD, Wesson D, Bandyopadhyay U, Jiang Y, Pawlik M, Peterhoff CM, Yang AJ, Wilson DA, St George-Hyslop P, Westaway D, Mathews PM, Levy E, Cuervo AM, Nixon RA. Reversal of autophagy dysfunction in the TgCRND8 mouse model of Alzheimer's disease ameliorates amyloid pathologies and memory deficits. *Brain*, 2011, 134(Pt 1):258-277.
- [8] Boland B, Kumar A, Lee S, Platt FM, Wegiel J, Yu WH, Nixon RA. Autophagy induction and autophagosome clearance in neurons: relationship to autophagic pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, 2008, 28:6926-6937.
- [9] Hara T, Nakamura K, Matsui M, Yamamoto A, Nakahara Y, Suzuki-Migishima R, Yokoyama M, Mishima K, Saito I, Okano H, Mizushima N. Suppression of basal autophagy in neural cells causes neurodegenerative disease in mice. *Nature*, 2006, 441: 885-889.
- [10] Tian Y, Bustos V, Flajolet M, Greengard P. A small-molecule enhancer of autophagy decreases levels of Abeta and APP-CTF via Atg5 - dependent autophagy pathway. *FASEB J*, 2011, 25: 1934-1942.
- [11] Roberson ED, Scarce -Levie K, Palop JJ, Yan F, Cheng IH, Wu T, Gerstein H, Yu GQ, Mucke L. Reducing endogenous tau ameliorates amyloid beta - induced deficits in an Alzheimer's disease mouse model. *Science*, 2007, 316:750-754.
- [12] Dickey CA, Kamal A, Lundgren K, Klosak N, Bailey RM, Dunmore J, Ash P, Shoraka S, Zlatkovic J, Eckman CB, Patterson C, Dickson DW, Nahman NS Jr, Hutton M, Burrows F, Petrucelli L. The high - affinity HSP90 - CHIP complex recognizes and selectively degrades phosphorylated tau client proteins. *J Clin Invest*, 2007, 117:648-658.
- [13] Delobel P, Leroy O, Hamdane M, Sambo AV, Delacourte A, Buée L. Proteasome inhibition and Tau proteolysis: an unexpected regulation. *FEBS Lett*, 2005, 579:1-5.
- [14] Krüger U, Wang Y, Kumar S, Mandelkow EM. Autophagic degradation of tau in primary neurons and its enhancement by trehalose. *Neurobiol Aging*, 2012, 33:2291-2305.
- [15] Tang Y, Jia JP. The role of phospho-tau and autophagy in the pathogenesis of *PS-1* gene mutation. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:261-264.[唐毅, 贾建平. tau 蛋白和自噬在 *PS-1* 基因突变发病机制中的作用. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:261-264.]
- [16] Nixon RA, Wegiel J, Kumar A, Yu WH, Peterhoff C, Cataldo A, Cuervo AM. Extensive involvement of autophagy in Alzheimer disease: an immuno - electron microscopy study. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2005, 64:113-122.
- [17] Lee JH, Yu WH, Kumar A, Lee S, Mohan PS, Peterhoff CM, Wolfe DM, Martinez - Vicente M, Massey AC, Sovak G, Uchiyama Y, Westaway D, Cuervo AM, Nixon RA. Lysosomal proteolysis and autophagy require presenilin 1 and are disrupted by Alzheimer-related PS1 mutations. *Cell*, 2010, 141: 1146-1158.
- [18] Avrahami L, Farfara D, Shaham-Kol M, Vassar R, Frenkel D, Eldar-Finkelman H. Inhibition of glycogen synthase kinase - 3 ameliorates β - amyloid pathology and restores lysosomal acidification and mammalian target of rapamycin activity in the Alzheimer disease mouse model: in vivo and in vitro studies. *J Biol Chem*, 2013, 288:1295-1306.
- [19] Belinson H, Lev D, Masliah E, Michaelson DM. Activation of the amyloid cascade in apolipoprotein E4 transgenic mice induces lysosomal activation and neurodegeneration resulting in marked cognitive deficits. *J Neurosci*, 2008, 28:4690-4701.
- [20] Ji ZS, Müllendorff K, Cheng IH, Miranda RD, Huang Y, Mahley RW. Reactivity of apolipoprotein E4 and amyloid beta peptide: lysosomal stability and neurodegeneration. *J Biol Chem*, 2006, 281:2683-2692.
- [21] Lipinski MM, Zheng B, Lu T, Yan Z, Py BF, Ng A, Xavier RJ, Li C, Yankner BA, Scherzer CR, Yuan J. Genome-wide analysis reveals mechanisms modulating autophagy in normal brain aging and in Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci USA*,

- 2010, 107:14164-14169.
- [22] Pickford F, Masliah E, Britschgi M, Lucin K, Narasimhan R, Jaeger PA, Small S, Spencer B, Rockenstein E, Levine B, Wyss-Coray T. The autophagy-related protein beclin 1 shows reduced expression in early Alzheimer disease and regulates amyloid beta accumulation in mice. *J Clin Invest*, 2008, 118:2190-2199.
- [23] Li X, Alafuzoff I, Soininen H, Winblad B, Pei JJ. Levels of mTOR and its downstream targets 4E-BP1, eEF2, and eEF2 kinase in relationships with tau in Alzheimer's disease brain. *FEBS J*, 2005, 272:4211-4220.
- [24] Butler D, Hwang J, Estick C, Nishiyama A, Kumar SS, Baveghems C, Young - Oxendine HB, Wisniewski ML, Charalambides A, Bahr BA. Protective effects of positive lysosomal modulation in Alzheimer's disease transgenic mouse models. *PLoS One*, 2011, 6:E20501.
- [25] Liu D, Pitta M, Jiang H, Lee JH, Zhang G, Chen X, Kawamoto EM, Mattson MP. Nicotinamide forestalls pathology and cognitive decline in Alzheimer mice: evidence for improved neuronal bioenergetics and autophagy procession. *Neurobiol Aging*, 2013, 34:1564-1580.
- [26] Caccamo A, Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. Molecular interplay between mammalian target of rapamycin (mTOR), amyloid - beta, and Tau: effects on cognitive impairments. *J Biol Chem*, 2010, 285:13107-13120.
- [27] Majumder S, Richardson A, Strong R, Oddo S. Inducing autophagy by rapamycin before, but not after, the formation of plaques and tangles ameliorates cognitive deficits. *PLoS One*, 2011, 6:E25416.
- [28] Steele JW, Lachenmayer ML, Ju S, Stock A, Liken J, Kim SH, Delgado LM, Alfaro IE, Bernales S, Verdile G, Bharadwaj P, Gupta V, Barr R, Friss A, Dolios G, Wang R, Ringe D, Fraser P, Westaway D, St George - Hyslop PH, Szabo P, Relkin NR, Buxbaum JD, Glabe CG, Protter AA, Martins RN, Ehrlich ME, Petsko GA, Yue Z, Gandy S. Latrepirdine improves cognition and arrests progression of neuropathology in an Alzheimer's mouse model. *Mol Psychiatry*, 2013, 18:889-897.
- [29] Doody RS, Raman R, Farlow M, Iwatsubo T, Vellas B, Joffe S, Kieburtz K, He F, Sun X, Thomas RG, Aisen PS; Alzheimer's Disease Cooperative Study Steering Committee; Siemers E, Sethuraman G, Mohs R; Semagacestat Study Group. A phase 3 trial of semagacestat for treatment of Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, 2013, 369:341-350.
- [30] Steele JW, Gandy S. Latrepirdine (Dimebon®), a potential Alzheimer therapeutic, regulates autophagy and neuropathology in an Alzheimer mouse model. *Autophagy*, 2013, 9:617-618.
- [31] Zhang C, Browne A, Child D, Tanzi RE. Curcumin decreases amyloid - beta peptide levels by attenuating the maturation of amyloid-beta precursor protein. *J Biol Chem*, 2010, 285:28472-28480.
- [32] Zhu Z, Yan J, Jiang W, Yao XG, Chen J, Chen L, Li C, Hu L, Jiang H, Shen X. Arctigenin effectively ameliorates memory impairment in Alzheimer's disease model mice targeting both β -amyloid production and clearance. *J Neurosci*, 2013, 33:13138-13149.
- [33] Rovio S, K reholt I, Helkala EL, Viitanen M, Winblad B, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, Kivipelto M. Leisure-time physical activity at midlife and the risk of dementia and Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, 2005, 4:705-711.
- [34] García-Mesa Y, López-Ramos JC, Giménez-Llort L, Revilla S, Guerra R, Gruart A, Laferla FM, Crist fol R, Delgado-García JM, Sanfeliu C. Physical exercise protects against Alzheimer's disease in 3xTg-AD mice. *J Alzheimers Dis*, 2011, 24:421-454.
- [35] He C, Sumpter R Jr, Levine B. Exercise induces autophagy in peripheral tissues and in the brain. *Autophagy*, 2012, 8:1548-1551.
- [36] Huang Y, Ma JF, Huang S. Advances in Alzheimer's disease genomics research. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:171-176. [黄越, 马建芳, 黄山. 阿尔茨海默病基因学研究进展. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:171-176.]
- [37] Weiner MW. Dementia in 2012: further insights into Alzheimer disease pathogenesis. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9:65-66.

(收稿日期:2014-03-03)

第十届国际脑血管病高峰论坛征文通知

由南京军区南京总医院、南京大学医学院、中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组、中国人民解放军神经内科专业委员会脑血管病介入学组、世界卒中组织(WSO)、*Interventional Neurology*联合主办的第十届国际脑血管病高峰论坛拟定于2014年6月13-15日在江苏省南京市召开。大会以“瞄准国际脑血管病研究的最前沿,把握神经血管介入技术的新动向”为指导思想,强调科研创新、鼓励学术上百家争鸣。届时将邀请国际、国内知名专家学者就脑血管病、神经血管介入、专科护理等热点问题进行讨论,并进行神经血管介入经典案例录播和专家点评。与会者将授予国家级继续医学教育 I 类学分 8 分。

1. 征文内容 脑血管病急性期管理,脑卒中注册,神经血管介入治疗,溶栓及闭塞血管再通,脑血管病危险因素控制及药物治疗,基因研究,转化医学应用,神经修复及功能重建,动脉粥样硬化,神经影像学进展,痴呆及血管性认知损害,情感障碍,脑血管病护理和监护、神经血管介入手术护理等。

2. 征文要求 尚未在国内外学术会议和公开刊物上发表的论著或综述中文和(或)英文摘要 1 份,中文摘要 500 字以内、英文摘要 300 单词以内,按照目的、方法、结果、结论四部分格式书写。摘要排列顺序:文题、作者姓名、工作单位、邮政编码、摘要、关键词,并注明通讯作者联系电话和 Email 地址。优秀论文将免费发表于 *Interventional Neurology*。

3. 投稿方式 (1)Email 投稿:请以附件的形式发送至:iss_nanjing@163.com。(2)网络投稿:请登录大会网站 www.stroke.net.cn 在线注册提交。

4. 联系方式 江苏省南京市中山东路 305 号南京军区南京总医院神经内科。邮政编码:210002。联系人:吕秋石、林颖。联系电话:(025)80863485,13701588159,15062284206。传真:(025)84664563。Email:iss_nanjing@163.com。详情请登录大会网站 www.stroke.net.cn。